

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1961

THÈSE

N°

104

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques MAESTRATI

Né le 9 Octobre 1929, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

LES ICTERES GRAVES DU NOUVEAU-NÉ
EN DEHORS DE TOUTE ISO-IMMUNISATION
SANGUINE

Président ; Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI°

1961

2

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--

Année 1961

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques MAESTRATI

Né le 9 octobre 1929 à Paris

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LES ICTERES GRAVES DU NOUVEAU-NE
EN DEHORS DE TOUTE ISO-IMMUNISATION SANGUINE

--

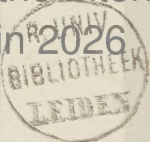
Président : Monsieur JULIEN-MARIE (Professeur)

--

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1961.

102

Digitized by the Internet Archive
in 2026



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 IHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHET (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSESEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu)
(Saint-Antoine)	GOSSET (J)
(Salpêtrière)	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

MM.

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANCON (L)
	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-Antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie therap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
	(Baudelocque LACOMME (M)
Cliniques	(Port-Royal N...
obstétricales	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

	MM.
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunolo- gie expérimentale ch.à t.pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t.pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
	(CABROL (C)
Anatomie	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
Anatomie pathologique	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
	(PAILLAS (J)
Anesthésiologie	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (P) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) r.conf.
	(DENOIX (P)
Carcinologie	(MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARDE (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
	(BILSKI-PASQUIER (G)
Hématologie	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.pers
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(EUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(PARROT (J)pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.	MM.
(ABOULKER (P)	Clinique neuro-
(AMELINE (A)	rhumatol. SEZE (S.de)
Clini- (HUGUIER (J)	(GRASSET (J)
que (LEGER (L)	(LEPAGE (F)
chirg. (OLIVIER (C)	Clinique obsté- (MAYER (M)
(PADOVANI (P)	tricale (MERGER (P)
(POILLEUX (F)	(RAVINA (J)
(ROUX (M)	Clinique oph- (DESVIGNES (P)
(VERNE (J.M.)	talmologique (OFFRET (G)
(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-
pr.s.ch.	rhino-laryng. MADURO (R)
(BOUDIN (G)	Clinique pédia-
Clini- (CONTE (M)	trique et pué-
que (DOMART (A)	riculture LAPLANE (R)
médi- (MILLIEZ (P)	Clinique psy-
cale (PERRAULT (M)	chiatrique BARUK (H)
(RAMBERT (P)	Clinique uro-
(THIEFFRY (S)	logique KUSS (R)
(TURIAF (J)	

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie MM. HAUDUROY (P) pr.s.ch.
 Biochimie médicale ZETTORI (J) pr.à t.per
 Pathologie chirurgicale RUDLER (J) pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J)
 Secrétaires Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)
 Melle HURE (A)
 Conservateur, chargé de la direction
 de la Bibliothèque M.le Dr HAHN (A)
 Conservateurs Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)
 Bibliothécaires Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)
 LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
 a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
 tions qui lui seront présentées, doivent être consi-
 dérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
 leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Aïeux,

Docteur César MAESTRATI
mort en 1820,

Docteur Jean Augustin MAESTRATI,
mort en 1861,

Docteur T. Napoléon MAESTRATI,
mort en 1939

A mon Père,

Docteur Trajan Napoléon MAESTRATI,
mort en 1956,

A tous les Miens.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Professeur de Pédiatrie sociale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres,

Monsieur le Professeur MENEGAUX
(in memoriam)

Monsieur le Docteur CACHERA
(in memoriam)

Monsieur le Professeur Guy LAROCHE,

Monsieur le Professeur SOULIE,

Monsieur le Professeur BROUET,

Monsieur le Docteur R. CLEMENT,

Monsieur le Professeur DEGOS,

Monsieur le Professeur ALAJOUANINE,

Monsieur le Professeur MOLLARET,

Monsieur le Docteur de PERETTI della ROCCA,

Monsieur le Professeur GARCIN,

Monsieur le Professeur COUVELAIRE,

Monsieur le Professeur AUBRY.

LES ICTERES GRAVES DU NOUVEAU-NE
EN DEHORS DE TOUTE ISO-IMMUNISATION SANGUINE

- :-

INTRODUCTION

-:-

La pathologie néonatale a reçu, depuis la découverte des incompatibilités sanguines et des phénomènes d'iso-immunisation qu'elles peuvent déclancher, une orientation nouvelle. La maladie hémolytique, l'ictère grave, ont ainsi pris un aspect pathogénique nouveau qui permet non seulement leur traitement abortif, mais aussi leur prophylaxie.

Comme c'est souvent le cas devant une découverte aussi importante et fructueuse que celle des manifestations d'hémolyse, on a eu peut-être un peu trop tendance à invoquer les phénomènes d'iso-immunisation dans les cas où ils n'étaient pas en cause. En particulier, si la maladie hémolytique et l'ictère nucléaire qui risque de la compliquer ont en effet leur origine dans les phénomènes d'iso-immunisation ; origine nécessaire pour la première, très fréquemment retrouvée pour la seconde, tous les ictères néonataux ou mieux périnataux (en dehors de la forme physiologique bénigne) ne relèvent pas d'une iso-immunisation sanguine. Ces dernières années, disposant de moyens précis et rapides d'établir la nature exacte de l'iso-immunisation, on a accumulé les observations d'ictères gravés non hémolytiques du nouveau-né.

La distinction est importante, d'abord du point de vue doctrinal, mais ensuite et surtout du point de vue pratique. En effet un ictère d'origine hémolytique ne se traite pas comme un ictère occlusif ou une malformation, ou encore, comme un ictère infectieux.

Cependant, tous les cas d'ictère grave du nouveau-né comportent un facteur biologique commun : l'augmentation de la bilirubinémie. Or c'est la bilirubine qui lorsqu'elle atteint un certain taux provoque les accidents graves, irréversibles, et en particulier les manifestations neurologiques cause de la mort ou de séquelles définitives.

Aussi tout ictère s'accompagnant d'une hyper-bilirubinémie importante va nécessiter dans son traitement un geste, seul capable de lutter contre ce redoutable stigmate sanguin et ses conséquences : l'Exsanguinotransfusion. Celle-ci, en effet, peut se trouver indiquée en dehors de toute iso-immunisation sanguine.

Toutes ces notions nouvelles nous ont paru du plus haut intérêt tant dogmatique que pratique. Et c'est pourquoi nous avons pensé qu'il ne serait pas inutile de leur consacrer notre thèse.

Certes, une littérature médicale déjà abondante a été consacrée aux cas d'ictère grave néonatal non hémolytique ; en particulier l'Ecole Française de Pédiatrie leur a apporté une documentation importante, cas cliniques, recherches hématologiques, tissulaires, etc...

Le plus souvent, une seule variété étiologique d'ictère grave néonatal non hémolyti-

que a été envisagée, et nous pensons que l'exposé des diverses formes anatomocliniques et étiologiques de l'ictère du nouveau-né vient à son heure, en un moment où d'une part la question assez récente reste à l'ordre du jour, alors que d'autre part des documents suffisamment nombreux se sont accumulés pour en illustrer les différents aspects.

Nous verrons donc tout d'abord les diverses formes anatomocliniques des ictères non hémolytiques de la période néonatale. L'ictère survient soit chez le prématuré - avec une certaine prédilection certainement - soit chez le nouveau-né à terme ; il peut être congénital, ou dans d'autres cas il n'apparaît qu'au bout de quelques jours, sans qu'un acte thérapeutique, une transfusion, n'en explique la survenue retardée.

A l'ictère nucléaire non hémolytique, avec ses séquelles neurologiques toujours à craindre, il faut ajouter les ictères par infection extra-hépatique, par hépatite aiguë, par obstruction biliaire, rétention fonctionnelle, ou malformation congénitale des voies biliaires. On peut déjà prévoir que selon ces formes étiologiques, des mesures thérapeutiques diverses vont s'imposer.

Cependant, un facteur commun peut se retrouver dans ces diverses formes étiologiques - facteur que nous avons mentionné plus haut - l'élévation de la bilirubinémie à un degré tel que le traitement radical, l'exsanguino-transfusion, peut devenir indispensable.

Chez le prématuré, nous le verrons, ce geste est délicat et ne peut être décidé

qu'avec beaucoup de prudence.

o

Telles sont les grandes lignes du travail que nous entreprenons ici. Notre expérience personnelle restant forcément très limitée, nous l'avons enrichie des données fournies par les travaux de nos Maîtres, et aussi par les publications étrangères en particulier anglo-saxonnes. Nous en citerons ici les principaux.

En 1952, BERTRAND, BESSIS, BUHOT et coll. publiaient une monographie consacrée à l'ictère nucléaire, dont KOUERNIK et BUHOT soulignaient, la même année, les complications neurologiques dans les formes non liées à la maladie hémolytique. SACREZ, FRUHLING et Mme HEUMANN, toujours en 1952, publiaient une étude consacrée à l'ictère nucléaire du prématuré en dehors de toute érythroblastose. La question était donc posée, suscitant d'autres observations, d'autres recherches...

SACREZ, JUILF, HEUMANN et VOGEL signalaient en 1954, de nouveaux cas d'ictère nucléaire non érythroblastique prolongé. Dans les pays anglo-saxons, en 1954 toujours, on décrivait des cas d'ictère néonatal grave sans isohémolyse : HARRIS et coll. décrivaient des ictères obstructifs sans anomalie des voies biliaires chez le nouveau-né ; SCHWARTZ voyait une hépatite néonatale simuler un ictère obstructif ; GELLIS attribuait à une hépatite du nouveau-né un ictère obstructif prolongé des premiers jours de la vie.

De 1955 datent les recherches neurologiques et électroencéphalographiques dues à Mme SAINTE ANNE et à MINKOWSKI sur les ictères

du nouveau-né à terme ou prématuré, mais exempt d'incompatibilité sanguine foeto-maternelle. LACOMME en 1955 montre la fréquence de l'ictère nucléaire comme complication de la maladie hémolytique, selon le traitement appliqué à celle-ci. Tout récemment une belle étude vient d'être publiée par LACOMME et coll. sur les problèmes posés par l'ictère nucléaire de la maladie hémolytique néonatale ; l'emploi de l'exsanguino-transfusion y est largement traité, comme il l'avait été en 1957 par BOREAU et DAVID, auteurs qui avaient précisé les indications de l'exsanguino-transfusion chez le nouveau-né ; parmi elles nous trouvons l'ictère grave non hémolytique. CHABRUN en 1955 avait consacré aux ictères graves du prématuré une communication aux VI^e Journées d'Etudes du Prématuré et du Nouveau-né (Paris 55).

En 1955, ROSSIER et MICHELIN ont étudié l'ictère nucléaire du prématuré en dehors de toute incompatibilité sanguine, en particulier sans incompatibilité Rh foeto-maternelle.

En 1956, LELONG et coll. décrivent l'ictère néonatal par obstruction mais sans malformation biliaire, et parlent en 1957 de cirrhose cholestatique du jeune enfant. ROSENTHAL a apporté un cas d'ictère congénital non hémolytique. CHAPTAL insiste sur l'hyperbilirubinémie de la période néonatale et ses rapports avec l'ictère. SACREZ et coll. montrent comment l'ictère nucléaire non érythroblastique du nouveau-né peut évoluer sur le mode aigu et laisser des séquelles durables de nature neurologique. En 1956 encore, SCHNEEGANS a publié deux observations d'ictère nucléaire survenu en dehors de toute iso-immunisation. NEWNS consacrer à la bilirubinémie des ictères nucléaires

non hémolytiques une communication aux Journées du Nouveau-né et du Prématuré, en 1957. Citons encore, en 1957 également l'étude de HOTTINGER sur l'ictère nucléaire non érythroblastique du prématuré et l'exposé de CHAPTAL sur le rôle de l'immaturité hépatique dans les ictères néonataux.

OLMER et CARCASONNE ont décrit en 1958 l'ictère pseudo-malformatif du nouveau-né, tandis qu'aux Etats-Unis, KOVE et GOLDSTEIN ont montré l'importance du dosage de l'activité de la transaminase sérique pour le diagnostic différentiel de l'ictère du nouveau-né.

FORMES ANATOMOCLINIQUES

-:-

L'ictère grave sans iso-immunisation se trouve chez le nouveau-né à terme, mais plus souvent chez le prématuré. Nous en citerons quelques cas :

SACREZ, FRUHLING et Mme HEUMANN ont décrit le cas de huit prématurés exempts d'érythroblastose et atteints d'ictère nucléaire ; le tableau clinique en est si caractéristique qu'il est possible de porter le diagnostic intra vitam :

- l'ictère apparaît vers le deuxième ou le troisième jour et s'intensifie brusquement après un intervalle libre au cours duquel l'enfant s'est comporté normalement. La symptomatologie devient très nette au moment où l'ictère fonce, elle comporte alors :

des contractures, des hyperesthésies, une anoxémie avec cyanose, des mouvements athétosiques, des troubles de la régulation thermique et de la respiration, des gémissements. Le pronostic est grave et dans cette série de huit cas on compte six décès. Cependant le pronostic n'est pas absolument fatal puisqu'il y a eu ici deux guérisons. Anatomiquement parlant, ces ictères nucléaires sont en tous points superposables à ceux de l'ictère grave érythroblastique.

Mais dans les cas non mortels, des séquelles neurologiques définitives sont toujours possibles. KOUERNIK et S.BUHOT ont vu des ictères survenir chez dix nouveau-nés, sans rapport avec la maladie hémolytique, mais bien trop graves pour pouvoir être considérés comme physiologiques. Ils ont en effet laissé des séquelles neurologiques, le plus souvent extra-pyramidales. L'infection ne semble pas devoir être retenue ici dans le mécanisme pathogénique de ces accidents, et c'est abusivement que l'on a parlé de méningo-encéphalite.

En 1954 SACREZ, JUILF et Mme HEUMANN pouvaient réunir douze observations d'ictère nucléaire du prématuré en dehors de toute incompatibilité sanguine foeto-maternelle. La mortalité a été importante au stade initial, et sur douze enfants, sept ont succombé avant le neuvième jour de la vie. Sur les cinq survivants, quatre ont développé un syndrome extra-pyramidal, et le cinquième présente un gros déficit psycho-moteur.

SCHNEEGANS et ses coll. ont vu survenir un ictère nucléaire chez un prématuré de 2.000 g en dehors de toute iso-immunisation ; et chez un nouveau-né à terme pesant 2.800 g. Dans les deux cas, la symptomatologie, classique, a abouti à la mort au sixième jour. A l'autopsie on put constater macroscopiquement un ictère nucléaire typique chez les deux nouveau-nés, avec histologiquement des différences dans les lésions neurologiques. En effet il existait, dans un cas une prédominance de lésions inflammatoires d'encéphalite, et dans l'autre cas des lésions de dégénérescence cellulaire.

SCHNEEGANS, invoquant les différentes hypothèses pathogéniques de ces ictères graves

sans iso-immunisation :

infection, troubles métaboliques, anoxie et hyperbilirubinémie toxique, retient surtout ce dernier facteur, susceptible de voir ses conséquences combattues par l'exsanguino-transfusion.

HOTTINGER a recherché les cas d'ictère nucléaire de SCHMORL avec coloration jaune des noyaux gris du cerveau, en dehors de toute incompatibilité sanguine entre la mère et le fœtus, qu'il s'agisse de facteur Rh, des groupes A, B ou O. Ses recherches ont porté sur les services pédiatriques et les cas isolés vus à Bâle entre 1946 et 1956, et les résultats ont été les suivants :

- 144 cas d'ictère nucléaire Avec Erythroblastose et incompatibilité sanguine donnant lieu à l'iso-immunisation ;
- 24 cas d'ictère nucléaire Sans Erythroblastose chez des prématurés entre 800 g et 2.000 g.

L'ictère grave a toujours débuté le troisième ou le quatrième jour de la vie, a persisté quatre à six semaines, en l'absence d'hémolyse. L'ictère nucléaire peut être considéré comme une complication, sans différer par son anatomie pathologique, ni par sa localisation d'un ictère nucléaire par iso-immunisation. Dans 50 p.cent des cas, l'ictère nucléaire se complique d'hémorragies intra-craniennes, et toujours d'atélectasies ou d'infiltrations pulmonaires.

HOTTINGER insiste lui aussi sur l'élément pathogénique essentiel de l'ictère nucléaire, avec ou sans iso-immunisation : l'Augmentation de la Bilirubinémie.

Chez le nouveau-né normal le taux de bilirubine dans le sang du cordon est de 1 à 2 mg, alors qu'en cas d'érythroblastose ce taux s'élève à 4 mg et davantage. La bilirubine indirecte est toxique pour le cerveau du prématuré et du nouveau-né, ainsi que la mésobilirubine et l'hémine fort probablement. Pour qu'un ictère nucléaire puisse se développer, il faut que la bilirubinémie dépasse 18 mg par 100 ml de sérum. L'immaturité du cerveau, l'anoxie, d'autres facteurs encore inconnus, prédisposent le terrain à l'imprégnation par la bilirubine.

Lors des ictères intenses non hémolytiques du nouveau-né et a fortiori du prématuré, les signes nerveux sont fréquents ; et dans 35 observations, Mme SAINT ANNE et coll. ont constaté des altérations électro-encéphalographiques persistantes dans nombre des cas d'ictère intense avec symptomatologie neurologique.

Pour SACREZ et coll. l'ictère néonatal sans incompatibilité sanguine et iso-immunisation n'est pas rare, mais on l'observe essentiellement chez le prématuré et le nouveau-né débile. En quatre ans, les auteurs en ont recueilli 14 cas. Les premiers symptômes sont toujours apparus entre le 5^e et le 7^e jour de la vie. Les manifestations d'atteinte cérébrale ont été graves, les symptômes neurologiques les plus spécifiques étant ici l'hypertonie et les mouvements athétosiques. Lorsque la maladie prend cette évolution aiguë, elle aboutit le plus souvent à la mort, et certaines statistiques indiquent une évolution fatale dans 100 p. cent des cas.

Dans la série de SACREZ, sur 14 enfants 8 ont succombé en majorité dans les 48 heures

qui ont suivi le debut des symptômes. Les enfants survivants ont présenté de graves séquelles. Dans cinq cas, il s'agissait d'un syndrome extra-pyramidal, et le sixième présentait un déficit mental profond.

Pour SACREZ, le facteur étiopathogénique essentiel est la bilirubinémie, qui augmente à la suite de l'infection à laquelle tout prématuré est si prédisposé ; car cette infection est surtout l'expression de troubles métaboliques qui affectent gravement les cellules nerveuses, déjà lésées par l'anoxie. La matière grise s'imprègne de bile. Aussi SACREZ préconise-t-il, chez tout nouveau-né prématuré le dosage de la bilirubinémie, afin de recourir si celle-ci est particulièrement élevée à l'exsanguino-transfusion.

Citons encore un cas portant sur une observation de cinq années, chez le petit malade de ROSENTHAL et ZIMMERMAN. Il s'agit d'un ictère grave persistant et d'une atteinte neurologique chez un petit garçon de 5 ans. L'ictère a été noté au deuxième jour de la vie ; mais les manifestations neurologiques ne sont apparues qu'à l'âge de 3 ans. Il semble bien s'agir de l'ictère nucléaire congénital non hémolytique, décrit récemment par CRIGLER et NAJJAR chez huit membres d'une seule famille. Il s'agit selon ROSENTHAL, d'une diminution de la capacité du foie à métaboliser et à excréter la bilirubine. Mais pour lui le mécanisme physiopathologique de ce trouble fonctionnel de la cellule hépatique demeure obscur. Le syndrome neurologique a comporté : un langage lent et saccadé, un tremblement intentionnel. L'électroencéphalogramme a montré un voltage élevé et irrégulier à 5-8 par sec. dans certaines zones et partout ailleurs 3-5 par sec. Des fréquences atypiques, irrégulières, ont été re-

cueillies pendant le sommeil au niveau des lobes temporaux. Il s'agit vraisemblablement d'un syndrome neurologique secondaire à une encéphalopathie par bilirubine. Au terme d'ictère nucléaire, à réserver aux seules lésions concernant une pigmentation anormale des noyaux de la base, ROSENTHAL préfère celui d'encéphalopathie bilirubinique, qui désigne bien l'atteinte du système nerveux central sous l'action toxique de la bilirubine. L'enfant ayant subi une laparotomie, cela permit de constater l'intégrité du foie et de la vésicule, ainsi que la perméabilité du système biliaire extra-hépatique. Le parenchyme du foie était histologiquement normal. Et si de nombreux noyaux présentaient une vacuolisation, on ne trouva aucun pigment biliaire intra-cellulaire. Tout au plus trouva-t-on, dans la région du système porte, autour des veines centrales et parfois entre elles, de petits foyers de cellules inflammatoires. Le malade se rétablit bien de l'intervention. S'il est capable de faire sans aide quelques pas, sa démarche n'en demeure pas moins ataxique et il est incapable de s'alimenter seul. Cette évolution retardée montre que l'encéphalopathie bilirubinique n'est pas l'apanage de la seule période néonatale et qu'elle peut se produire chez le jeune enfant, l'enfant et sans doute aussi l'adulte, si des taux suffisants de bilirubine indirecte sont atteints et demeurèrent élevés pendant un laps de temps suffisamment prolongé.

o

Dans bien des observations d'ictère nucléaire non hémolytique, nous avons trouvé une notion d'infection ; mais on peut penser que celle-ci est souvent le fait de la prématurité.

té, de la débilité du nouveau-né. Pourtant certains auteurs considèrent l'infection comme seul agent responsable des faits observés.

Cette infection peut être extra-hépatique, urinaire ou au contraire hépatique.

KOVE et GOLDSTEIN, envisagent tous les cas d'ictère néonatal, avec et sans hémolyse, citent le cas d'une infection extra-hépatique :

- un enfant de 36 jours est hospitalisé pour ictère modéré noté depuis trois jours. Le poids de naissance était 2.970 g. L'état actuel semble grave : hépatomégalie importante, selles jaunes, albuminurie +++ et des traces de sels et pigments biliaires dans les urines. On trouve également de l'urobilinogène. Un prélèvement d'urine renferme d'abondants leucocytes et des germes gram-négatifs ; le sédiment urinaire ne contient pas d'inclusions cellulaires.

Un traitement antibiotique mixte, pénicilline, streptomycine et chloromycétine devait rapidement améliorer la situation. Les hémogrammes avaient montré une hémoglobinémie à 12,9 mg, une leucocytose à 28.500 dont 70 p.cent de polymorphonucléaires. L'ictère disparut en six jours, la bilirubinémie initiale de 29 mg pour 100 ml dont 20,8 de bilirubine directe, tomba à 9,1 mg pour 100 ml en quatre jours.

Dans ce cas où le facteur infectieux était visiblement en cause, et malgré une bilirubinémie élevée, il n'est pas apparu d'ictère nucléaire, sans doute parce que l'enfant n'était ni prématuré ni débile, et qu'un traitement énergique a réduit rapidement l'hyperbilirubinémie. Si celle-ci avait per-

sisté, il n'est pas impossible que des manifestations neurologiques soient venues compliquer une évolution, qui prise à temps est demeurée malgré tout bénigne.

C'est par contre un ictère grave, encore que non nucléaire, qui est apparu chez un nouveau-né de 17 jours suivi par PIELAGE :

- l'enfant fut hospitalisé avec un ictère foncé, une hépatomégalie. L'examen révéla une infection urinaire, ce qui laisse à penser, dit l'auteur, qu'il s'agissait d'une septicémie néonatale. On trouve dans les hémocultures et les urocultures du colibacille qui provoqua également un abcès cutané dans la région dorsale. Le L.C.R. demeura stérile, mais on y trouva un nombre élevé de cellules et un taux de protéines très augmenté. Un traitement associant streptomycine et chloramphénicol amena la guérison. Une pyélographie intra-veineuse fit découvrir une minime malformation du bassinet droit.

L'infection, l'inflammation peuvent avoir un siège directement hépatique. KOVE en a rapporté un cas, concernant un prématuré de 1.340 g qui tomba à 1.160 g en une semaine. Il existait une hépatomégalie et une bilirubinémie à 5 mg pour 100 ml lorsque l'enfant fut hospitalisé à l'âge de 5 mois $\frac{1}{2}$ pesant alors 4.080 g. Dans les urines on devait trouver de la bile et de l'urobilinogène. On fit le diagnostic d'hépatite probable. Après s'être élevée à 6,4 mg la bilirubinémie retomba rapidement en quelques jours. Après une rechute au 19^e jour, la guérison fut obtenue. Il semble ici qu'il faille distinguer entre un ictère néonatal et une hépatite aiguë des premiers jours de la vie. L'évolution vers la guérison paraît être la conséquence d'une élévation modérée et assez

courte de la bilirubinémie, insuffisante pour entraîner l'ictère nucléaire. GELLIS a lui aussi étudié, dans les ictères prolongés de la première enfance, le comportement de l'hépatite néonatale, d'étiologie encore obscure ; la stase biliaire paraît favorisée par l'immaturité hépatique, par la déshydratation. Une origine virale peut être également possible. On a pensé que la mère était un porteur sain de virus, qui aurait franchi la barrière placentaire. Si des cas d'hépatite néonatale ont été publiés, (SCHWARTZ) nous n'avons pas trouvé d'exemples d'ictères nucléaires les compliquant. Cependant bien des cas s'accompagnent d'hyperbilirubinémie et théoriquement, des accidents neurologiques sont possibles.

Il en sera de même pour d'autres formes étiologiques d'ictère, obstruction biliaire intra- ou extra-hépatique, agénésie et atresie des voies biliaires. KOVE a publié le cas d'un nourrisson âgé d'un mois, atteint d'ictère depuis la naissance, et chez qui les examens cliniques et biologiques ont établi l'existence d'une obstruction des voies biliaires extra-hépatiques. A l'intervention on constata l'absence de la voie principale, mais les voies biliaires intra-hépatiques étaient normales. La vésicule était distendue par la bile, avec signes de cirrhose biliaire. On tenta une cholédochoentérostomie, mais l'enfant succomba une semaine plus tard de cholangéite ascendante.

Un autre enfant a été hospitalisé à l'âge de 50 jours pour ictère congénital s'aggravant depuis sa naissance ; signes d'obstruction biliaire extra-hépatique et depuis deux semaines, des selles décolorées. L'enfant était né à terme pesant 3,600 kg. L'urine avait été toujours sombre. L'ictère était

modéré au niveau des téguments et des sclérotiques, le foie étant augmenté de volume. Les signes d'obstruction biliaire étaient nets, selles décolorées, sans urobiline, bile dans les urines. Le 2e jour de l'hospitalisation, la bilirubinémie totale était de 11,4 pour 100 ml avec 3,7 de directe et 7,7 d'indirecte ; le 7e jour la bilirubinémie totale était à 14,1 ; le 14e jour à 14,2 puis le 18e elle tomba à 12,7 et à 10 mg p. cent le 21e jour, pour remonter à 16,4 le 43e jour. Une exploration montra l'agénésie de tout le système biliaire extra-hépatique, vésicule comprise et aucune correction chirurgicale ne fut possible. Une biopsie montra la cirrhose biliaire du foie. Malgré la persistance de l'ictère et des signes d'obstruction biliaire, l'enfant se développa de façon satisfaisante, mais demeura en observation dans un autre service.

HARRIS et ANDERSEN ont décrit 50 cas d'obstruction biliaire néonatale sans malformation des voies biliaires 16 fois il s'agissait de maladie hémolytique par incompatibilité ABO ou Rh, trois fois d'anémie hémolytique acquise, une fois d'hépatite sérique probable et 30 fois d'hépatite de cause inconnue. Les voies biliaires extra-hépatiques étaient toujours perméables. Cliniquement, on a noté l'ictère, la décoloration des selles, les urines sombres. Tous ces enfants présentaient un taux élevé de bilirubine sérique directe. Dans les cas de guérison spontanée, celle-ci est toujours survenue avant l'âge de quatre mois.

OLMER et CARCASSONNE enfin ont décrit un "ictère pseudo-malformatif du nouveau-né", dans lequel on peut toujours éliminer l'ictère hémolytique par incompatibilité sanguine foeto-maternelle : ictère du premier âge,

rappelant d'abord l'ictère physiologique, mais qui se prolonge anormalement et qui finalement fait penser à une malformation des voies biliaires. La durée moyenne de l'évolution est de trois mois. La bilirubinémie directe s'élève considérablement :

- voici le cas d'un enfant hospitalisé à l'âge de six semaines pour ictère avec hépatosplénomégalie ; né à terme, pesant 2,400 kg, il n'a présenté un ictère franc qu'à l'âge de 48 heures ; considéré d'abord comme physiologique, cet ictère ne cède pas et s'accompagne de décoloration des selles, d'urines foncées, d'évolution capricieuse. On peut écarter l'hypothèse d'une iso-immunisation, mère et enfant étant Rh+. A six semaines on trouve un enfant très ictérique, pesant 3,850 kg, "en état assez bon". La bilirubinémie directe est élevée à 45 mg, la bilirubine indirecte est faible, 6 mg ; on trouve dans les urines des sels et des pigments biliaires, de l'urobiline en abondance. Malgré une rémission clinique, l'hépatosplénomégalie reste énorme et la bilirubine directe s'élève à 80 mg. Une biopsie hépatique montre une cirrhose cholestatique sans hépatite, sans qu'on puisse affirmer ou infirmer les malformations biliaires intra-hépatiques. Une intervention permet de constater l'état normal des voies biliaires, et si l'état devient satisfaisant, la bilirubinémie monte à 100 mg avec baisse du cholestérol total à 0,90 g et taux d'estérification effondré à 35 p.cent. Au cours de l'exploration on avait constaté une malposition duodénale congénitale et un shunt spontané portocave. L'évolution devait se faire vers la mort en deux mois. Les auteurs donnent à cette cirrhose cholestatique néonatale une origine d'hépatite virale donnant l'aspect d'un ictère de rétention par malformation biliaire.

Ces diverses observations montrent que si les ictères avec hyperbilirubinémie prennent chez le nouveau-né une gravité extrême, les manifestations neurologiques peuvent manquer. Si les manifestations neurologiques de l'ictère nucléaire paraissent relever d'une hyperbilirubinémie, la proposition inverse selon laquelle toute hyperbilirubinémie provoque des lésions centrales ne saurait être retenue. C'est sans doute là un argument de plus en faveur d'une intervention thérapeutique précoce.

PATHOGENIE ET TRAITEMENT

-:-

L'esquisse anatomoclinique qui précède montre que :

dans l'ictère nucléaire du nouveau-né, la bilirubinémie est très élevée et nous allons voir qu'elle rend compte de l'apparition des lésions neurologiques ; mais dans bien des ictères néonataux où le taux de la bilirubine sérique s'élève, il ne se produit pas de syndrome neurologique. Il faut donc autre chose qu'une simple élévation de la bilirubinémie pour que ce syndrome apparaisse. Par ailleurs, tout se passe comme si le système nerveux central du nouveau-né pouvait dans certains cas qui restent à préciser, soit subir impunément une hyperbilirubinémie prolongée soit, au contraire, être profondément lésé par elle.

Chez le nouveau-né normal il se produit une hyperbilirubinémie physiologique, transitoire, donnant ou non l'ictère physiologique néonatal.

Dans une série de 63 nouveau-nés étudiés, KOVE et GOLDSTEIN ont en effet trouvé : dans 13 cas une bilirubine sérique indirecte de 10 à 15 mg, dans 6 cas 15 à 33 mg.

Chez deux nouveau-nés ayant une maladie hémolytique par incompatibilité sanguine ABO,

nous avons trouvé les taux suivants de bilirubine sérique directe et indirecte :

Cas I

Bili. Indir. Bili. Dir.

A l'âge de 24 h. 18 mg pour
100 ml

30 h. 19,5 mg

36 h. 21 mg

52 h. 25,8 mg

63 h. 26,8 mg

A l'âge de 3 jours 29 mg

3 j. $\frac{1}{2}$ 30,7 mg 8,9 mg

5 j. $\frac{1}{2}$ 23,4 mg 10,4 mg

7 j. $\frac{1}{2}$ 14,4 mg 9,1 mg

Cas 2

A l'âge de 28 h. 22 mg

36 h. 29 mg

40 h. 12 mg

60 h. 28 mg

A l'âge de 3 j. $\frac{1}{2}$ 24 mg

4 j. $\frac{1}{2}$ 9 mg

Ce second nouveau-né était atteint de maladie hémolytique par iso-immunisation sanguine.

Chez un nouveau-né ayant un ictère par infection urinaire, nous avons trouvé les taux de bilirubine sérique suivants :

2e jour Bili.Dir.	20,8 mg	Indir.	8,2 mg
5e j.	"	6,4 mg	" 2,7 mg
20e j.	Bili.sérique totale 0,9 mg pour 100 ml.		

NENS a étudié systématiquement la bilirubinémie chez les nouveau-nés prématurés et chez les enfants nés à terme, ne présentant pas d'iso-immunisation Rh ou autre. Il a ainsi pu constater l'absence de relations étroites entre le taux de bilirubinémie et le poids de naissance, sauf toutefois chez les prématurés de moins de 1.600 g chez lesquels la bilirubinémie est d'autant plus élevée que la durée de la gestation est plus courte. La vitamine K ne lui a pas permis d'agir sur la bilirubinémie. La conclusion de l'auteur londonien est que l'exsanguino-transfusion doit être préconisée dans les cas où la bilirubinémie dépasse 30 mg p. cent, ou même lorsque, à des chiffres inférieurs, entre 20 et 30 mg p. cent, ils co-existent avec des signes nerveux évocateurs d'un début d'ictère nucléaire, cela en dehors de toute iso-immunisation sanguine.

CHAPTAL, CAMPO et BONNET ont attiré l'attention sur le rôle de l'immaturité hépatique dans les ictères du nouveau-né et du nourrisson, en dehors de toute notion de maladie hémolytique. C'est en effet au niveau du foie que s'effectue par une réaction enzymatique la transformation de la bilirubine indirecte en bilirubine directe. Chez le nouveau-né et en particulier chez le prématuré, une immaturité transitoire de ce système enzymatique, toute physiologique qu'elle soit, entraîne un abaissement parfois considérable de la clearance hépatique de la bilirubine indirecte.

Ainsi s'expliquent les ictères physiologi-

ques prolongés du nouveau-né. Lorsque cet ictère est très important, comme c'est souvent le cas chez les prématurés, il peut entraîner un ictère nucléaire. Et pour CHAPTAL, un taux de bilirubinémie supérieur à 200 mg pour 1.000 doit imposer l'exsanguino-transfusion. Naturellement s'il existe en outre une maladie hémolytique par iso-immunisation sanguine foeto-maternelle, cette immaturité hépatique va représenter un facteur d'aggravation, en favorisant l'accumulation de bilirubine indirecte.

CRIGGLER et NAJJAR ont décrit, nous l'avons signalé plus haut, une forme souvent familiale, heureusement exceptionnelle, dans laquelle le trouble enzymatique demeure permanent, réalisant un ictère hyperbilirubinémique irréversible, qui naturellement se compliquera tôt ou tard, mais généralement rapidement d'ictère nucléaire.

Par conséquent, à côté de la maladie hémolytique, l'exsanguino-transfusion est devenue une indication importante dans la prophylaxie et le traitement de l'ictère nucléaire en dehors de l'iso-immunisation. Les conditions d'apparition de l'ictère nucléaire doivent être fixées en dehors de toute notion d'hémolyse, et d'après le taux de la bilirubinémie. Ce taux critique est diversement apprécié selon les auteurs, mais dans l'ensemble il se situe à partir de 18 mg p.cent (MOLLISON 1951). Pour HSIA (1952) l'ictère nucléaire est inhabituel au-dessous de 20 mg p.cent, il est pratiquement la règle au-dessus de 30 mg. BOREAU et DAVID, dans le service de Monsieur le Professeur LACOMME, fixent le taux dangereux de bilirubinémie totale à partir de 18-20 mg p.cent.

Ces données pratiques réclament une expli-

cation pathogénique. ABETSON pense d'ailleurs que la bilirubine n'est pas seule en cause et que d'autres pigments sanguins pourraient intervenir dans la lésion neurologique.

Les expériences de DAY, de WATERS et BOWEN ont montré qu'une solution de bilirubine inhibe la respiration cellulaire et cela beaucoup plus chez le Rat nouveau-né que chez l'animal adulte. Une concentration de bilirubine de 40 mg p.cent par exemple, diminue in vitro la consommation d'oxygène du tissu cérébral du Rat nouveau-né dans la proportion de 67 p.cent, chez l'animal adulte cette diminution n'étant que de 22 p.cent.

Ces faits sont d'autant plus intéressants que l'on sait que les lésions cellulaires de l'ictère nucléaire ne présentent pas de spécificité, leur topographie étant en plus diffuse, celle de lésions purement anoxiques. L'hyperbilirubinémie est parfaitement tolérée au niveau du système nerveux chez l'adulte, alors que chez le nouveau-né, elle crée des lésions irréversibles. Qu'il s'agisse de maladie hémolytique néonatale, ou d'ictère grave du prématuré, les signes neurologiques sont les mêmes, mais ils n'apparaissent pas au même moment : vers la 48e heure et jamais au delà du cinquième jour dans la maladie hémolytique ; plus tardivement du quatrième jour, au plus tôt, au septième jour dans l'ictère grave du prématuré. L'accumulation des pigments dans le sang du nouveau-né s'explique par leur élimination liée à une glycuco-conjugaison difficile pour le foie néonatal, et plus encore s'il s'agit du foie du prématuré, par défaut de l'enzyme nécessaire. La cellule nerveuse est atteinte à la suite du blocage possible des processus d'oxydo-réduction, et étant donné sa fragilité pendant les premiers jours de

la vie (a fortiori en cas d'immaturité). Ces notions s'appliquent bien à la prévention de l'ictère nucléaire en cas de maladie hémolytique.

Mais en dehors d'elle, il faut également chercher à protéger les centres nerveux du prématuré atteint d'ictère grave en dehors de toute iso-immunisation. Et c'est ainsi que l'on a été amené à étendre les indications de l'exsanguino-transfusion d'abord réservée à la maladie hémolytique et à ses manifestations, à la prévention et au traitement de l'ictère nucléaire en dehors de toute hémolyse. Et puisque le taux de la bilirubinémie paraît le critère à partir duquel l'ictère nucléaire est à redouter à juste titre, on comprend que ce signe biologique ait été également utilisé ici.

Le syndrome neurologique de l'ictère nucléaire sans incompatibilité sanguine complique toujours un ictère plus ou moins intense des téguments. GROSSE et Mac LEAN dosant la bilirubine sérique, la trouvent régulièrement élevée à plus de 18 mg p.cent. Cependant pour Mac LEAN des ictères nucléaires ont pu se produire avec des bilirubinémies plus basses : 16 mg, et même parfois 12 mg p.cent. Là s'arrête donc l'analogie, l'identité entre ictère nucléaire de la maladie hémolytique néonatale, et ictère nucléaire du prématuré sans iso-immunisation. Chez le prématuré, il est possible que d'autres facteurs interviennent à côté de la bilirubinémie : l'anoxie vis-à-vis de laquelle la cellule nerveuse est si fragile, est certainement l'un des facteurs qui s'ajoute à l'hyperbilirubinémie.

Les indications de l'exsanguino-transfusion sont donc moins nettes, moins tranchées dans

l'ictère nucléaire non hémolytique, que dans les formes d'ictère nucléaire par iso-immunisation.

Premier obstacle, d'ailleurs commun à tous les ictères nucléaires, les difficultés du dosage de la bilirubine sérique. Sur un même prélèvement, selon les laboratoires les réponses varient largement. Le chiffre de la bilirubinémie ne peut avoir de signification que s'il est replacé dans le contexte clinique, en particulier aux côtés de l'ictère.

Second obstacle, la réalisation de l'exsanguino-transfusion chez un prématuré de faible poids. L'anoxie toujours présente constitue un facteur de gravité, les troubles respiratoires compliquent le geste thérapeutique qui à son tour peut aggraver l'anoxie. Si la baisse de la bilirubinémie est un avantage, elle est trop chère payée de l'aggravation de l'anoxie dans le résultat thérapeutique final. Aussi les succès de l'exsanguino-transfusion dans l'ictère grave du prématuré sont-ils encore rares.

Sur 18 cas rapportés par Monsieur le Professeur LACOMME, deux fois l'exsanguino-transfusion a pu être pratiquée avec succès. Mais ces indications doivent s'étendre toujours davantage, avec la constante amélioration des techniques. Elles ne doivent cependant pas être envisagées avant un dosage de la bilirubine sérique trouvé supérieur à 18 mg p.cent. Dans les autres cas, ce signe biologique doit être surveillé de près, puisque la symptomatologie nerveuse peut n'apparaître qu'au septième jour.

La conclusion de BOREAU et DAVID ne peut qu'être retenue : utilisation large de l'ex-

sanguino-transfusion dans la maladie hémolytique néonatale par iso-immunisation, anti-Rh ; dans les autres formes d'iso-immunisation l'exsanguino-transfusion est à réserver aux formes graves en se guidant sur l'ictère et la bilirubinémie. Dans le cas des ictères graves du prématuré sans iso-immunisation maternelle, l'exsanguino-transfusion ne peut être envisagée qu'avec beaucoup de prudence étant donné ses risques d'exécution.

CONCLUSIONS

I - L'ictère nucléaire est surtout connu et étudié en tant que complication de la maladie hémolytique par iso-immunisation foeto-maternelle. Cependant, en particulier chez le prématuré, ce redoutable syndrome peut survenir en dehors de toute hémolyse.

II - On admet actuellement que la gravité de l'ictère nucléaire est directement liée à l'importance de l'élévation du taux de la bilirubine dans le sang. Plus que toute autre la cellule nerveuse est sensible aux dépôts de pigment, et cela plus encore si, comme en cas de prématurité elle a été fragilisée par l'anoxie.

III - Nous avons étudié les différentes formes d'ictère grave du nouveau-né susceptibles de survenir en dehors de toute hémolyse : infection extra-hépatique, hépatite aiguë, obstruction et malformation biliaires. La bilirubinémie peut s'élever à des taux considérables, sans entraîner toutefois l'ictère nucléaire. Il est donc probable qu'il faut des conditions particulières, bilirubinémie élevée et persistante, fragilisation préalable du tissu cérébral, intervention possible d'autres pigments sanguins, etc..

IV - Dans l'ictère nucléaire par hémolyse, qu'il s'agisse de sa prévention ou de son traitement, l'exsanguino-transfusion a permis de sauver des nouveau-nés promis à une mort rapide, ou, dans la meilleure hypothèse, à des séquelles neurologiques graves et irréversibles. Il était donc logique d'envisager les indications de l'exsanguino-transfusion dans les ictères nucléaires non hémolytiques. Le taux de la bilirubinémie, les signes cliniques d'ictère et de phénomènes nerveux, doivent être discutés ; mais chez le prématuré il faut savoir que l'anoxie grève l'exsanguino-transfusion de risques supplémentaires, et cette thérapeutique ne peut être appliquée qu'avec les plus grandes précautions. Faute de quoi le bénéfice de la suppression de l'hyperbilirubinémie risque d'être annulé par l'aggravation de l'anoxie.

-:-

Vu :	Vu :
Le Président :	Le Doyen :
signé : JULIEN-MARIE	signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

I. BERTRAND, M. BESSIS, J.M. SEGARRA-OHIOL,
S. BUHOT, C. KOUPERNIK

L'ictère nucléaire.

Masson éd. Paris 1952.

Th. BOREAU, C. DAVID

Les indications actuelles de l'exsang-
guino-transfusion chez le nouveau-né.

Presse Méd.LXV pp.715-717

17 avril 1957.

CHABRUN

Ictères graves du prématuré.

Vie Jour.Etudes Pré.Nouveau-Né,

Paris 18 octobre 1955

J. CHAMPTAL, R. JEAN, D. DOSSA, H. BONNET,
M. NAVARRO

Ictère avec hyperbilirubinémie indi-
recte de la période néonatale.

Soc.Sc.Med.Montp. 7 déc.1956.

Le rôle de l'immaturité hépatique
dans les ictères de nouveau-né et
du nourrisson.

VIIIe Jour.Etudes Nouveau-né

Nourrisson Paris - 14-10-57

S.S. GELLIS, J.M. CRAIG, D. HSIA

Prolonged obstructive jaundice in
infancy.IV. Neonatal hepatitis.

Am.Jour.Dis.Chil.LXXXIII pp.285-293
sept.1954.

R.C. HARRIS, D.H. ANDERSEN, R.L. DAY
Obstructive jaundice in infants with
normal biliary tree
Pediatrics XIII pages 293-307
avril 1954.

A. HOTTINGER
Ictère nucleaire non érythroblastique
du prématuré.
Sem.Hôp.Paris Ann.péd.XXXIII
pages 2913-2923 1957.

C. KOUPERNIK, S. BUHOT
Les complications neurologiques des
ictères néonataux non liés à la ma-
ladie hémolytique.
Soc.Péd. 17 juin 1952.

S. KOVE, S. GOLDSTEIN, F. WROBLEWSKI
Serum transaminase activity in neo-
natal period, valuable aid in diffe-
rential diagnosis of jaundice in the
newborn infant.
Journ.Am.Med.Assoc. CLXVIII
pages 860-867 18 oct.1958.

M. LACOMME
Incidence de l'ictère nucléaire de
la maladie hémolytique du nouveau-né
et suivant la thérapeutique mise en
oeuvre.
Bul.Acad.Méd. 11 oct.1955

M. LACOMME, Th. BOREAU, C. LECONTE des FLORIS
Essai sur quelques problèmes posés
par l'ictère nucléaire de la maladie
hémolytique du nouveau-né.
Presse Méd.LCVII pages 1383-1384
11 juil. 1959.

M. LELONG, F. ALISON, Le Tan VINH, D. ALAGILLE,
C. MISSIRLIU

L'ictère du nouveau-né par obstruction sans malformation des voies biliaires.

Rev. Int. Hépatologie VI pages 419-476
1956.

Les cirrheses cholestatiques de l'enfant.

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris page 621
1957.

NEWS

Bilirubinémie et ictère nucléaire.
VIIIe Jour. Etudes Nouveau-Né Préma.
Paris 15 oct. 1957.

J. OLMER, Y. CARCASSONNE

L'ictère pseudo-malformatif du nouveau-né.

Presse Méd. LXVI pages 101-103
22 janv. 1958.

I.M. ROSENTHAL, H.J. ZIMMERMAN, N. HARDY

Congenital non hemolytic jaundice
with disease of the central nervous
system.

Pediatrics XVIII pages 378-386
juillet 1956.

A. ROSSIER, J. MICHELIN

L'ictère nucléaire du prématuré sans incompatibilité sanguine.

VIe Jour. Etudes Préma. Nouveau-Né
Paris 18 oct. 1955.

L'ictère nucléaire du prématuré sans incompatibilité Rh.

Ann. Péd. Sem. Hôp. P. 332-336 juil. 1955

R. SACREZ, L. FRUHLING, NEUMANN

L'ictère nucléaire du prématuré exempt
d'érythroblastose

Soc. Péd. 20 mai 1952.

R. SACREZ, L. FRÜHLING, NEUMANN

L'ictère nucléaire non érythroblastique prolongé.

Soc.Péd.Est 4 déc.1954.

Ictère nucléaire non érythroblastique du nouveau-né ; formes aiguës et séquelles.

Sem.Hôp.Paris XXXII pages 596-604

20 fév.1956.

Mme

ANNE, DARGASSIS, A. MINKOWSKI

Les manifestations neurologiques et électro-encéphalographiques au cours des ictères du nouveau-né (à terme et prématuré) en dehors de l'incompatibilité Rh.

VIe Journ.Et.Ini.Préma.Nouveau-né

Paris oct.1955.

E. SCHNEEGANS, M. MICHEL, A. CHALDI

Deux cas d'ictère nucléaire sans iso-immunisation.

Soc.Péd.Esy 11 fév.1956.

M. SCHWARTZ, R.A. GILMAN, M. SCHWARTZ

Neonatal hepatitis. Report of a case simulating obstructive jaundice.

J.A.M.A. CLV pages 557-559

5 juin 1954.

TABLE DES MATIERES

- :-

	Pages
Introduction	15
Formes anatomocliniques	21
Pathogénie et traitement	33
Conclusions	41
Bibliographie	43

- :-

SERMENT

--:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--:-

